

Dissertação – *Case-Report*
Mestrado Integrado em Medicina

**DERMATOSE IGA LINEAR E DOENÇA CELÍACA:
APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO**

Autor: Joana Maria Laranjeira Correia

Orientador: Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, 2017

Joana Maria Laranjeira Correia - Nº aluno: 201106304
Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano Profissionalizante
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Endereço eletrónico: joanalaranjeira11166@gmail.com

DERMATOSE IGA LINEAR E DOENÇA CELÍACA: APRESENTAÇÃO DE UM CASO CLÍNICO

CASE-REPORT

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Orientador:

Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso
Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria

Professora Auxiliar Convidada da disciplina de Pediatria
do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do
Porto, Porto, Portugal

ABREVIATURAS

DAL - Dermatose IgA linear

IMF - Imunofluorescência

DII - Doença inflamatória intestinal

CU - Colite

DC - Doença celíaca

HLA - Antígeno leucocitário humano

tTG - Transglutaminase tecidular

EMA - Anticorpos anti-endomísio

AGA - Anti-transglutaminase tecidular

H&E - Hematoxilina-eosina

Ig - Imunoglobulina

IGVIV - Imunoglobulinas endovenosas

MMF - Micofenolato de mofetil

SII – Síndrome de Intestino Irritável

ÍNDICE

Resumo	5
Abstract	6
Introdução.....	7
Apresentação do Caso Clínico.....	9
Discussão	16
Conclusão.....	21
Agradecimentos.....	23
Bibliografia.....	24

RESUMO

A dermatose IgA linear é uma doença bolhosa subepidérmica adquirida, de etiologia autoimune que, apesar de rara, constitui a mais comum das dermatoses bolhosas autoimunes da infância. Esta doença tem vindo a ser associada a outras entidades, no entanto, a associação a doença celíaca continua incerta.

Neste *case-report* apresenta-se o caso de uma menina atualmente com 10 anos, a quem foi diagnosticada dermatose IgA linear em abril de 2009 (com 32 meses de idade), na sequência de um quadro de erupções vesicobolhosas com um 1 mês de evolução. Ao longo do seu acompanhamento foram tentados vários tratamentos farmacológicos, sempre com resposta apenas parcial e com exacerbações frequentes e graves. Em julho de 2013, foi feito o diagnóstico de doença celíaca (forma seronegativa e biópsia compatível), tendo iniciado dieta sem glúten, sem se verificar resolução do quadro cutâneo.

Alguns autores afirmam não haver relação entre a dermatose IgA linear e doença celíaca, contudo existem alguns casos clínicos descritos de resposta à dieta isenta de glúten. Várias são as hipóteses que podem explicar esta associação, tais como a etiopatologia subjacente a cada uma das patologias, que inclui fatores genéticos e autoimunes, iatrogenia fármaco-induzida e ainda ser resultado do acaso. A propósito deste caso clínico, pretende-se efetuar uma revisão bibliográfica e discutir a possível associação entre as duas entidades e suas implicações no tratamento e prognóstico.

Palavras-chave: Dermatose IgA, Dermatose Bolhosa Crónica da Infância, Doença Celíaca, Glúten, Terapêutica, Autoimunidade, Case-report

ABSTRACT

Linear IgA dermatosis is an acquired bullous subepidermal disease, of autoimmune etiology, which, despite being a rare disease, is the most common autoimmune bullous dermatosis in childhood. This disease has been associated with other entities, but its association with celiac disease is still uncertain.

This case-report presents the case of a 10-year-old female child, who was diagnosed with linear IgA dermatosis in april of 2009 (when she was 32 months old), in the context of vesicobullous eruptions with 1 month of evolution. During her follow-up, several pharmacological treatments where attempted, with only partial responses and with frequent and severe exacerbations. In july of 2013, she was diagnosed with celiac disease (seronegative form and positive biopsy), without resolution of the cutaneous condition after the gluten-free diet was introduced.

Some authors have denied a relationship between IgA linear dermatosis and celiac disease; nevertheless, some responses to the gluten-free diet have been described. Several hypotheses can explain this association, such as the underlying etiopathogenesis of each disease, which includes genetic and autoimmune factors, drug-induced iatrogeny or as a result of chance. Concerning this clinical case, a literature review and a discussion of the possible association between these two entities are presented, and its implications on treatment and prognosis are addressed.

Key Words: IgA dermatosis, chronic bullous dermatosis of the childhood, celiac disease, treatment, autoimmunity, case report

INTRODUÇÃO

A dermatose IgA linear (DAL) é uma doença autoimune bolhosa subepidérmica adquirida.⁽¹⁾⁽²⁾ Apesar de rara, constitui a mais comum das dermatoses bolhosas autoimunes da infância, tendo também a designação de dermatose bolhosa crónica da infância.⁽³⁾ Geralmente surge entre 6 meses e os 5-6 anos de idade, apresentando remissões e recorrências frequentes; contudo, a remissão completa habitualmente ocorre dentro de 2 a 5 anos, pelo que a sua persistência após a puberdade é rara. Todavia, a duração da patologia até à idade adulta foi descrita em alguns casos.⁽²⁾⁽⁴⁾

A apresentação clínica é variável: desenvolvem-se máculas ou placas eritematosas com clareamento central e vesicobolhas tensas com conteúdo claro ou hemorrágico, isoladas ou agrupadas em roseta, geralmente acompanhadas de prurido. Geralmente ocorre atingimento inicial da face e períneo com posterior generalização para o tronco e extremidades. O início é súbito, com distribuição simétrica e evolução policíclica, podendo afetar mucosas e conjuntivas.⁽¹⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Histologicamente, a DAL caracteriza-se por uma deposição linear e homogênea de IgA na membrana basal da pele e tecido mucoso com epitélio escamoso estratificado. Os autoanticorpos reconhecem antígenos da membrana basal (lâmina lúcida e/ou sublâmina densa), levando à ativação do complemento e quimiotaxia de neutrófilos, com consequente formação de infiltrado inflamatório, perda da adesão da junção dermoepidérmica e formação de bolhas.⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾

O diagnóstico é realizado por achados clínicos, histopatológicos e imunológicos. A biópsia da lesão demonstra uma clivagem subepidérmica por descolamento dermoepidérmico, com infiltrado de neutrófilos, eosinófilos e fibrina. Por vezes, verificam-se microabscessos nas papilas dérmicas. A imunofluorescência (IMF) direta da pele perilesional revela depósitos lineares de imunoglobulina (Ig) A ao longo da membrana basal, podendo raramente associar-se a depósitos de IgG, IgM e C3. A IMF indireta pode ainda detetar anticorpos IgA antimembrana basal, contudo este achado é incomum. A microscopia eletrónica evidencia depósitos de IgA na lâmina lúcida e/ou densa.⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ A maioria dos doentes responde à terapêutica com dapsona, sulfapiridina ou a corticoesteróides sistémicos.⁽³⁾

A etiologia subjacente continua por esclarecer, no entanto tem vindo a ser associada a neoplasias, doenças autoimunes, infeções e fármacos. A associação com doença inflamatória intestinal (DII), particularmente colite ulcerosa (CU), tem sido relatada. Apesar de existirem alguns casos descritos na literatura, alguns autores afirmam não haver relação entre a DAL e doença celíaca (DC).⁽²⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Alguns autores relataram uma associação frequente entre o antígeno leucocitário humano (HLA) Cw7, B8, DR3 e DR2 e a variante DAL da infância, e em menor frequência a HLA DR1 ou 4.⁽²⁾ Outros autores associam o HLA B8, DR3 e DQ2 em homozigotia a um início mais precoce da doença.⁽³⁾ Por outro lado, o gene do fator de necrose tumoral 2 está associado a um prognóstico desfavorável e a um maior prolongamento da doença.⁽²⁾⁽³⁾

A DC é uma enteropatia inflamatória crônica autoimune sensível ao glúten, que ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Sendo multifatorial, depende de três aspetos fundamentais para se tornar ativa: a ingestão de glúten, disfunção da barreira da mucosa intestinal e predisposição genética.⁽¹⁰⁾

A lesão intestinal ocorre devido à ação tóxica da fração gliadina do glúten, presente no trigo e noutras proteínas semelhantes solúveis em álcool (prolaminas) existentes na cevada e centeio.⁽⁹⁾ A gliadina, na presença da enzima transglutaminase tecidual (tTG) no lúmen intestinal, transforma-se num complexo macromolecular que pode ser reconhecido por células apresentadoras de antígeno, através do complexo HLA tipo II (HLA-DQ2 e DQ8).⁽¹⁰⁾ Desta forma, a base etiopatogénica sugere um processo inflamatório com infiltração linfocitária intraepitelial na mucosa do intestino delgado, levando à hiperplasia das criptas e atrofia vilosa. O dano da mucosa intestinal ocorre em resultado da resposta inflamatória imunologicamente mediada, com consequente má absorção de vários nutrientes.⁽⁸⁾

A suscetibilidade genética para DC é conferida por haplótipos bem definidos, pelo que cerca de 90% dos doentes apresentam o heterodímero DQ2. A maioria dos casos DQ2-negativo (5-10%) são portadores de DQ8. Por sua vez, a DC raramente ocorre na ausência destes haplótipos.⁽⁸⁾ Apesar da pesquisa destes haplótipos não ser determinante, visto estarem presentes em 30% da população geral sem a doença, são de extrema importância para a exclusão do diagnóstico.⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾

A DC pode apresentar-se sob as seguintes formas: **clássica** - em que os sintomas gastrointestinais são predominantes (défice de crescimento, diarreia crónica e distensão abdominal), **atípica** – sintomas subtis e sintomas extraintestinais (baixa estatura, anemia ferripriva, osteoporose e infertilidade), **silenciosa** (assintomática) e **latente** (apenas testes serológicos positivos).⁽¹¹⁾ Na infância, a DC apresenta-se geralmente entre os 4 e 24 meses, sendo que a forma clássica é a mais comum; contudo, cada vez mais se tem identificado formas de apresentação atípica.⁽¹²⁾

Os critérios para o diagnóstico são: (1) testes serológicos positivos (pesquisa de anticorpos anti-endomísio (EMA) e anti-transglutaminase tecidual (AGA)); (2) biópsia do intestino delgado compatível e (3) remissão após a instituição de uma dieta sem glúten.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

Em abril de 2009, uma criança de sexo feminino, com 2 anos e 9 meses de idade e antecedentes de dilatação piélica (sob profilaxia de infecção do trato urinário com trimetoprim até aos 2 anos), apresenta-se com erupção vesicobolhosa pruriginosa com um mês de evolução, que surgiu de forma abrupta, inicialmente localizada nas pálpebras e região perioral e posterior progressão cefalocaudal. Não eram referidas infecções ou traumatismos precedentes, nem alergias conhecidas.

Na família não havia história de consanguinidade, existindo apenas antecedentes familiares de patologia dermatológica (avô paterno com história de psoríase e primo do pai com história de patologia bolhosa aos 5 anos, com resolução anos depois).

Previamente, a doente recorreu várias vezes ao serviço de urgência e foi medicada com flucloxacilina, ácido fusídico tópico, desloratadina, aciclovir (5 dias) e prednisolona (2 dias), sem qualquer melhoria.

Ao exame físico, foram observadas bolhas tensas com conteúdo translúcido em zonas de pele normal ou eritematosa nas palmas das mãos e plantas dos pés, com distribuição simétrica, bem como áreas com bolhas e crostas em padrão circinado na região perioral e face anterior do tronco (Fig. 1-3). Em 24 horas, houve progressão para o dorso e membros, formando áreas de pele eritematosa rodeadas por bolhas em padrão “colar de pérolas” (Fig. 4-5).



Figura 1 - Bolhas tensas de conteúdo translúcido e base eritematosa nas palmas das mãos (a) e plantas dos pés (b) (abril/2009).



Figura 2 - Áreas com crostas e bolhas em padrão circinado na região perioral (abril/2009).



Figura 3 - Bolhas tensas com conteúdo translúcido na região cervical (abril/2009).



Figura 4 - Padrão em “colar de pérolas” (abril/2009).



Figura 5 - Progressão para o dorso e os membros, formando áreas de pele eritematosa rodeadas por bolhas (abril/2009).

A biópsia de pele confirmou o diagnóstico de DAL, dada a presença de bolhas subepidérmicas, com deposição linear de IgA na junção dermoepidérmica à IMF [(Fig. 6 a e b) e (Tabela I)]. O estudo laboratorial não apresentou alterações, nomeadamente anticorpos anti-membrana basal da epiderme. No exame serológico apresentava Ig sempre normais, com IgG posteriormente aumentada e estudo de imunofenotipagem dos linfócitos, sem alterações sugestivas de imunodeficiência.

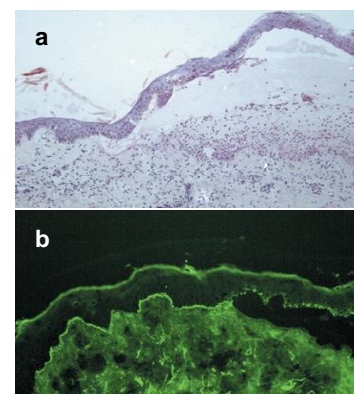


Figura 6–Bolhas subepidérmicas (coloração H&E) (a); Deposição linear de IgA na junção dermo-epidérmica (IMF direta) (b).

Tabela I – Exames complementares de diagnóstico: biópsia de pele (abril 2009).

Biópsia de pele	Fragmento de pele com 0,5 cm que se inclui na totalidade:
Exame Histológico	<ul style="list-style-type: none"> Bolha subepidérmica com abundante infiltração de polinucleares neutrófilos. Também na epiderme se identificam bolhas com exsudato rico em neutrófilos.
Imunofluorescência direta	<ul style="list-style-type: none"> Depósitos lineares na junção dermoepidérmica de IgA e depósitos irregulares e nodulares para fibrinogénio e IgG.
Conclusão	Padrão histológico a favorecer o diagnóstico de dermatose bolhosa da infância IgA linear.

Iniciou tratamento com prednisolona (1mg/kg/dia) e dapsona, com resposta apenas parcial, pelo que se associaram imunoglobulinas endovenosas (IVIG) posteriormente. Foram tentadas várias estratégias terapêuticas, como corticoides sistémicos, flucloxacina e colchicina, sempre em associação com dapsona e tratamento tópico (emoliente, eosina e corticoides), com novas lesões a surgirem a cada duas semanas, cada vez mais exuberantes e frequentes, aquando de infeções virais comuns. Teve dois períodos em que não foi efetuada IVIG, com agravamento clínico (Fig. 7-10).



Figura 7- Recorrência dos surtos apesar da terapêutica instituída (junho-julho/2009).

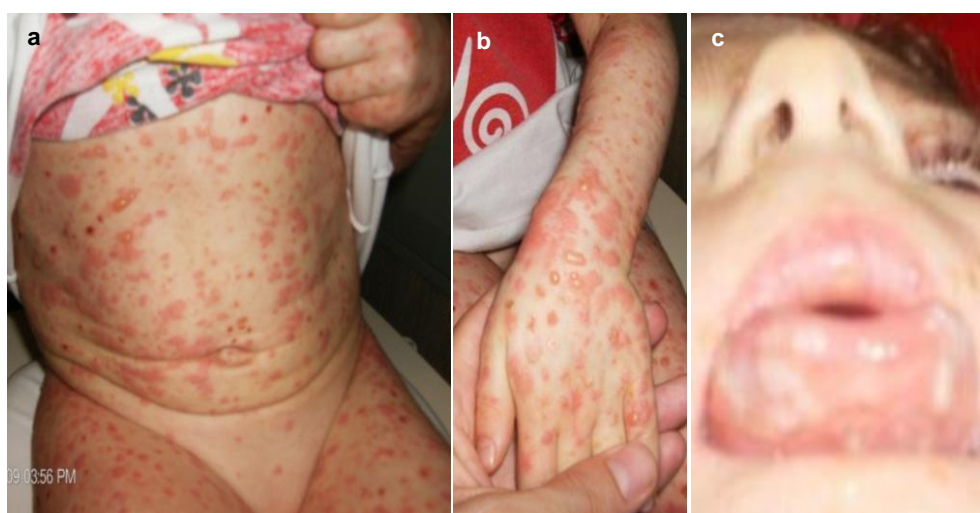


Figura 8 – Agravamento após interrupção de IVIG. Surto exuberante com lesões no tronco e membros (a) e (b) e candidíase oral (c) (agosto/2009).



Figura 9 - Mantém surtos de lesões cutâneas, 2/2 semanas. Vesículas numerosas, sem bolhas volumosas e sem envolvimento das mucosas. Boa evolução estatura-ponderal (outubro-novembro/2009).



Figura 10 – Surto com aparecimento de vesículas coalescentes no tronco, mãos e pés, no contexto de infecção respiratória afebril. Tratada com azitromicina e prednisolona durante 5 dias (fevereiro/2010).

Entre abril de 2010 e março de 2011, apresentou exacerbações a cada 2/3 semanas, por vezes com atingimento periorifical e mucoso, menos frequentes nas mãos e pés.

Apresentou macrocitose e sinais de hemólise benigna relacionada com a administração de dapsona. Assim, em agosto de 2011, iniciou tratamento com micofenolato de mofetil (MMF) e diminuiu a dose de dapsona, com suspensão posterior. Realizou último curso de IGIV em julho de 2011. Não se verificaram efeitos laterais do tratamento com MMF e ocorreu resolução da hemólise com a suspensão da dapsona.

Continuou o tratamento de suporte com desloratadina e hidroxizina e corticoterapia tópica *on demand*. Contudo manteve surtos a cada 2 semanas e lesões cada vez mais exuberantes, principalmente palmoplantares, e com repercussão funcional (Fig. 11).



Figura 11 – Surto exuberante com vesículas numerosas e coalescentes, sem bolhas volumosas e áreas com crosta nos membros inferiores. Sob tratamento com MMF (outubro/2011).

No início de janeiro de 2012, apresentou sinais clínicos de dermatose infetada com marcadores analíticos concordantes e mucosite oral, efetuando tratamento antibiótico com flucloxacina e cotrimoxazol com resolução da infecção. Foi decidido retomar IGIV mensal, mantendo MMF e corticoide tópico (Fig. 12-13).

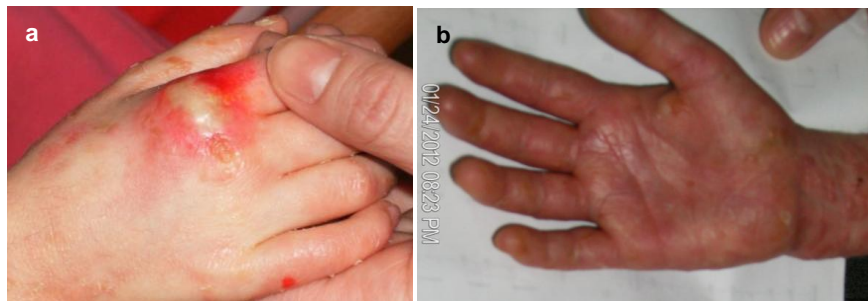


Figura 12 – Bolha exuberante com dermatose infetada (a) e atingimento palmar (b) (janeiro/2012).



Figura 13 – Dermatose infetada com vesículas coalescentes e algumas crostas (janeiro/2012).

Foi apresentada em reunião de imunologia clínica em março de 2012, optando-se pela administração de rituximab e retoma de IGIV, verificando-se melhoria durante as semanas de tratamento com rituximab, com posterior recrudescência do quadro (Fig. 14). Em setembro de 2012, realizou um segundo ciclo de rituximab e manteve IGIV mensais. Retomou MMF a 50% da dose em outubro de 2012 e dapsona 1,2 mg/kg/dia, bem como tratamento tópico e desloratadina oral. Manteve, no entanto, o quadro de novas lesões. Suspendeu imunossupressão com MMF em maio de 2013.

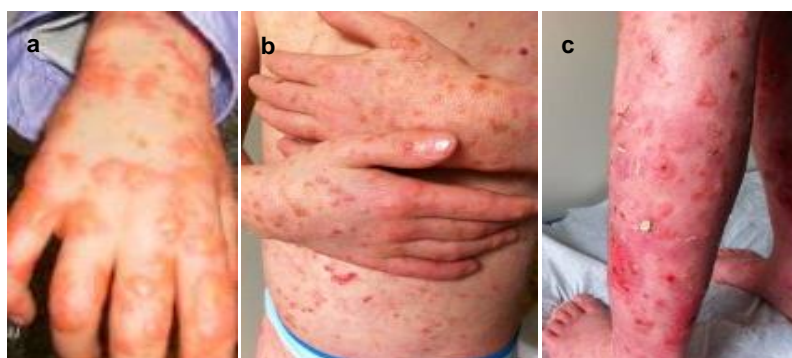


Figura 14 - Bolhas com sinais de infecção no dorso da mão (a). Evolução com pequenas vesículas numerosas no tronco e membros, com exulcerações e crostas em algumas lesões, sem bolhas volumosas (b) e (c) (agosto/2012).

Ao longo da evolução da doença, apresentou uma grande repercussão ao nível do contexto sociofamiliar, com comprometimento funcional e disrupção do sono. Para além disso, manifestou queixas de dor abdominal com obstipação e pior evolução ponderal.

Pela associação já descrita na literatura de DII a DAL, foi decidido realizar biópsia duodenal. Em julho de 2013, apesar do quadro clínico não ser sugestivo - tinha algum grau de distensão abdominal, mas sem quadro mal absortivo ou queixas além da dor abdominal incomum -, foi feito o diagnóstico de DC seronegativa: anticorpos negativos e biópsia compatível (Tabela II), tendo o estudo HLA revelado o haplótipo HLA DQ2 (alelo HLA.DQ2 B1*02).

Tabela II – Exames complementares de diagnóstico: biópsia duodenal (julho de 2013).

Biópsia duodenal	Inclusão total de 4 fragmentos de tecido amarelado de 0,6 cm:
Histologia	<ul style="list-style-type: none"> • Retalhos de mucosa duodenal com preservação da arquitetura vilositária, mas com algumas vilosidades discretamente encurtadas e de eixo edemaciado com migração transepitelial de alguns linfócitos. • Na lâmina própria, discreto a moderado aumento da população linfoplasmocitária. • Hiperplasia de células neuroendócrinas nas criptas. • Estudo imunohistoquímico com o imunossoro CD3 confirma a presença de linfócitos intraepiteliais que contabilizam no topo de duas vilosidades mais de doze.
Conclusão	<i>Este resultado imunohistoquímico e as alterações morfológicas descritas são sugestivas do diagnóstico de doença celíaca, no contexto clínico-laboratorial adequado.</i>

Após o início de uma dieta isenta de glúten, evoluiu sem episódios de vômitos ou diarreia. Desde então, manteve-se sem sintomas gastrointestinais, houve melhoria da distensão abdominal e o trânsito intestinal regularizou.

Desde novembro de 2013, realizou dapsona, IGV mensal e prednisolona, este último em caso de exacerbação, mantendo surtos de 2/2 semanas com frequente atingimento oral.

Manteve surtos de lesões com atingimento palmoplantar exuberante entre janeiro e março de 2014, recorrendo a prednisolona oral (3-5 dias) e corticoterapia tópica para controlo das exacerbações. Repetiu biópsia cutânea em outubro de 2014, mantendo os aspetos de dermatite bolhosa subepidérmica e depósitos IgA linear (Tabela III).

Tabela III – Exames complementares de diagnóstico: biópsia de pele (outubro 2014).

Biópsia de pele	Retalho cilíndrico de pele de 0,5x0,5x0,5 cm:
Exame Histológico	<ul style="list-style-type: none"> • Pele com espongiose da epiderme e infiltração por neutrófilos. • Destacamento ao nível da membrana basal da epiderme, criando um espaço contendo numerosos neutrófilos e conferindo um aspeto de vesícula subepidérmica.
Imunofluorescência direta	<ul style="list-style-type: none"> • Depósitos ténues granulares na junção dermoepidérmica de C3 e depósitos lineares intensos na junção dermoepidérmica de IgA.
Conclusão	<i>Dermatite bolhosa subepidérmica com depósitos lineares de IgA compatível com a hipótese clínica de IgA linear.</i>

Em outubro de 2014 iniciou tratamento com adalimumab (anticorpo monoclonal Anti-TNF), dada a sua utilização com bons resultados nos casos de DAL associada DII.⁽²⁷⁾ Por não haver resposta clínica, viria a ser suspenso em março de 2015.

Em julho de 2015 mantinha os surtos que aparentemente eram controlados com o uso de corticoterapia oral (prednisolona 1-2 mg/kg/dia), mas aquando da sua suspensão, as lesões voltavam a progredir. Em março de 2016, mantinha dependência dos corticoides, apresentando estigmas *cushingoides* ao exame físico (*facies cushingoide*).

Em julho de 2016, suspendeu o tratamento com dapsona e iniciou sulfapiridina e ácido fólico. Desde o início da terapêutica com sulfapiradina, revelou uma melhoria do quadro com escassas bolhas esporádicas e sem necessidade de prednisolona entre outubro e dezembro de 2016. Foi apresentando algumas lesões orais, utilizando o betametasona (solução oral) quando necessário. Apesar da boa resposta e melhoria do curso da doença desde a utilização da sulfapiradina, em janeiro de 2017 apresentou novo surto no contexto familiar de infeção das vias aéreas superiores (IVAS), com o aparecimento de bolhas nas mãos e nádegas e atingimento oral com mucosite. Verificou-se melhoria dos sintomas com prednisolona durante 5 dias (Fig. 15).



Fig 15 – Novo surto no contexto familiar de IVAS. Mucosite oral (a) e aparecimento de bolhas nas palmas das mãos (c) e (d) (janeiro/2017).

DISCUSSÃO

Reporta-se o caso de uma menina diagnosticada com DAL aos 2 anos e 9 meses, com clínica e biópsia de lesões cutâneas (histologia e IMF direta) compatíveis. Tal como se verifica neste caso, a variante DAL da infância é habitualmente diagnosticada em idade pré-escolar e caracteriza-se por recorrências frequentes, espontâneas ou em associação a um evento precipitante (ex. IVAS).⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Contudo, por norma é autolimitada e a remissão espontânea completa ocorre em meses ou anos.⁽²⁾⁽³⁾ Ao invés disso, este caso surge com vários indicadores sugestivos de uma doença mais grave e, desse modo, com possível persistência até uma idade mais avançada, nomeadamente: (1) aproximadamente 9 anos de evolução; (2) exacerbações de 2 em 2 semanas e graves, (3) refratária aos vários tratamentos farmacológicos e (4) dependência dos corticoides e recidiva após descontinuação.

O tratamento de primeira linha para esta doença é a dapsona (0,5-3 mg/kg/dia). As alternativas quando a resposta é insatisfatória passam por corticoterapia sistémica (em associação) ou sulfapiridina (15-60 mg/kg/dia). Existem também relatos de casos responsivos a antibioterapia (tetraciclina, eritromicina, flucloxacilina, cotrimoxazol), colchicina, MMF e IGIV.⁽³⁾⁽¹⁵⁻²⁶⁾ Neste caso, foram tentados vários tratamentos farmacológicos, sempre com resposta apenas parcial e com exacerbações frequentes e graves. Em julho de 2016, suspendeu o tratamento com dapsona e iniciou sulfapiridina, pelo que revelou uma melhoria do quadro (surto menos frequentes e menos exuberantes) o que poderá indicar: (1) resposta favorável ao novo tratamento ou (2) evolução natural da doença com remissão mais tardia. Assim, este caso enquadra-se na minoria doentes em que a remissão espontânea não ocorre como previsto, requerendo tratamento prolongado e em que a redução das doses de medicação resulta em exacerbação.

A etiopatogenia da DAL não está completamente esclarecida. Nos últimos anos, algumas investigações foram realizadas de forma a estabelecer uma possível associação genética, contudo é difícil obter qualquer conclusão definitiva. Da mesma forma, não estão estabelecidos casos de agregação familiar.⁽²⁾⁽³⁾ Pela história familiar deste caso, também não é possível estabelecer com certeza qualquer associação a um *background* familiar, apesar dos antecedentes familiares de patologia dermatológica.

Frequentemente, a DAL ocorre no contexto de uma infeção coexistente ou doença subjacente (IVAS, gastroenterite, tétano, brucelose etc.), pensando-se que estes funcionem como *triggers* imunológicos para o desenvolvimento da doença dermatológica. Contudo, o verdadeiro significado desses fatores precipitantes ainda precisa de ser determinado. Em cerca de um terço dos pacientes com DAL, foi identificado um evento desencadeante, tal como uma doença viral/bacteriana ou ingestão de fármacos antes do

início da doença.⁽⁵⁾ Principalmente nos casos pediátricos, a maioria dos investigadores não consegue estabelecer uma relação entre estes fatores e o aparecimento da dermatose. Neste caso, também não há história compatível a preceder os primeiros surtos. Além disso, ao contrário dos adultos, na variante associada à infância não há dados tão evidentes de associação a malignidade, doenças autoimunes, infeções e fármacos.⁽¹⁾

A evidência da forma fármaco-induzida é apenas raramente descrita nas crianças. A terapêutica profilática com trimetoprim até aos 2 anos poderia levar a considerar esta possibilidade. Não obstante, esta forma da doença surge geralmente em adultos e remite em 2 a 6 semanas após a suspensão do fármaco, o que não se verifica. Acrescenta-se ainda que o trimetoprim não faz parte da lista de fármacos que mais frequentemente estão implicados (ao contrário da vancomicina, amoxicilina com ácido clavulânico ou anti-inflamatórios não esteroides). Assim, esta hipótese torna-se menos provável.⁽³⁾⁽²⁶⁾

Sendo classificada como doença dermatológica autoimune, mesmo com toda a controvérsia existente na literatura, não se deve descartar a possibilidade de outras condições autoimunes/reumatológicas/inflamatórias associadas, pelo que no acompanhamento destes doentes os clínicos devem estar atentos a sintomas e sinais de patologias relacionadas.

Sabe-se que é uma doença com atingimento cutâneo e, frequentemente, das mucosas, mas em geral não afeta outros órgãos ou sistemas.⁽⁵⁾ Contudo, a clínica particularmente exuberante, persistente e resistente à terapêutica corresponde também a um fator que levou ao acompanhamento minucioso do caso, com a pesquisa ativa de outras condições associadas ou primárias à doença dermatológica. Assim, será DAL uma manifestação extraorgânica de um problema primário? Existirá um *trigger* persistente que leve aos surtos tão frequentes?

Aos 7 anos de idade apresenta queixas de dor abdominal inespecífica, obstipação e pior evolução ponderal. Esta sintomatologia poderia tanto ser resultado do quadro constitucional subsequente da patologia dermatológica de base, como também dos efeitos secundários dos fármacos. Para além disso, a doença apresenta uma grande repercussão no contexto sociofamiliar, com comprometimento funcional e disrupção do sono, pelo que também poderá explicar os sintomas. Assim, pela associação já descrita na literatura a DII, nomeadamente CU, procedeu-se a uma investigação ativa, que levou à realização de biópsia duodenal, com o diagnóstico de DC seronegativa. Neste caso, a DC apresenta-se sob uma forma atípica/subclínica, com sintomas gastrointestinais subtis. Desta forma, o diagnóstico foi mais tardio do que seria de esperar na DC da infância (habitualmente entre os 4 e os 24 meses).⁽¹²⁾ Neste contexto: será DAL uma manifestação extraorgânica da DC? Será o glúten o *trigger* persistente que leva aos surtos tão frequentes?

A associação de DAL a CU tem sido relatada, pelo que a CU geralmente precede a DAL, mas o contrário também pode ocorrer. A remissão completa da DAL após coletomia para CU foi reportada. Pelo contrário, alguns autores afirmam não haver relação entre a DAL e DC, contudo existem alguns casos descritos, havendo também uma suspeita no presente caso. Nesse contexto, se houvesse uma associação entre as duas, removendo o *trigger* (glúten) poderia haver uma remissão do quadro dermatológico (à semelhança da coletomia na CU).⁽²⁾⁽⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Esta associação é ainda apenas hipotética, pois nos casos descritos na literatura ou a biópsia de intestino delgado não foi realizada ou não foi totalmente consistente com o diagnóstico de DC.⁽⁷⁾ Pelo resultado da biópsia duodenal neste caso, reporta-se que “*este resultado imunohistoquímico e as alterações morfológicas descritas na biópsia duodenal são sugestivas do diagnóstico de DC, no contexto clínico-laboratorial adequado*”. Assim, uma vez que as serologias são negativas, o diagnóstico de DC pode ser questionável, principalmente porque o quadro clínico não é totalmente sugestivo - apresentava apenas algum grau de distensão abdominal, mas sem quadro de má absorção ou queixas além da dor abdominal incomum. Desta forma, o verdadeiro significado da biópsia fica por esclarecer, uma vez que o resultado não foi absolutamente consistente com o diagnóstico.

Apesar disso, foi iniciada uma dieta isenta de glúten e a melhoria dos sintomas gastrointestinais poderá corroborar o diagnóstico. Contudo, a seronegatividade não permite monitorizar a resposta à modificação da dieta, pois se fosse positiva, quando houvesse a ingestão de glúten esses anticorpos aumentariam; assim não há forma de avaliar a resposta. Resta então saber se seria mesmo DC ou, pelo contrário, outro quadro inflamatório que posteriormente resolveu ou ainda ser resultado de uma enteropatia secundária à terapêutica que depois descontinuou (ex. MMF).

Para além disso, apesar da dieta sem glúten ter aparentemente resolvido os sintomas gastrointestinais, não se verificou resolução do quadro cutâneo, pelo que as exacerbações de 2/2 semanas com frequente atingimento oral continuaram. Por outro lado, foram interrompidas e introduzidas outras terapêuticas farmacológicas que não permitem verificar o efeito isolado da dieta na DAL.

Na literatura existe apenas um caso consistente com esta associação, em que o diagnóstico de DC é inequívoco. *Högberg, L et al. (2004)* reportam o caso de um menino diagnosticado com DAL aos 3,5 anos e em que o tratamento com dapsona foi apenas parcialmente eficaz. Aos 6 anos de idade verificou-se um aumento dos EMA (1/640) e seis meses depois atingiu um valor de 1/1280, sempre sem sintomas ou sinais gastrointestinais. Foi feita uma biópsia de intestino delgado com resultados consistentes com DC, tendo em conta os critérios de DC para a idade pediátrica. Após a instituição de dieta isenta de glúten, a dose de dapsona foi diminuída para metade. Nos 4 meses seguintes, as lesões cutâneas

periorais eram apenas ligeiras e os marcadores serológicos de DC foram negativos. Posteriormente, o tratamento com dapsona foi suspenso e uma biópsia do intestino delgado após um ano sem glúten demonstrou uma mucosa normal. Deste modo, parece ter havido uma melhoria do quadro dermatológico após a dieta isenta de glúten. ⁽⁷⁾

A ocorrência de DAL e DC pode ter sido apenas resultado de uma casualidade. No *case report* citado, há também a discussão de um possível erro diagnóstico de DAL em vez de dermatite herpetiforme (DH), pois a associação de DC e DH já foi estabelecida. Contudo, os achados de depósitos de IgA linear na biópsia de pele são fortemente diagnósticos de DAL. No presente caso, a menina apresentava uma clínica consistente e diagnóstico por biópsia com estudo por IMF direta compatível. Ou seja, um erro no diagnóstico de DAL está praticamente de parte, para além de que também se confirmou o diagnóstico na segunda biópsia cutânea das lesões. ⁽⁷⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾

Por outro lado, nos dois casos apresentam-se variantes subclínicas de DC que ocorrem mais frequentemente quando o diagnóstico é feito em crianças mais velhas. Enquanto que no caso apresentado por *Högberg, L et al. (2004)* não havia qualquer clínica, tendo a biópsia duodenal sido realizada devido à presença de serologias consistentes, no presente caso haviam apenas escassos sintomas gastrointestinais que motivaram a biópsia. De qualquer forma, estes exemplos são consistentes com a importância de uma vigilância ativa das serologias e avaliação clínica, com ponderação de realização de biópsia duodenal, pois quanto mais atrasado for o diagnóstico de DC maior é o risco de complicações, como atraso do crescimento, deficiências nutricionais, doenças autoimunes do fígado, neuropatia periférica e neoplasias intestinais, entre outras. ⁽⁸⁾

Devido a todas as dúvidas já discutidas e principalmente devido à inexistência de anticorpos que suportem o diagnóstico de DC e a subsequente resposta à dieta isenta de glúten, surge a dúvida do papel da repetição da biópsia duodenal e em que medida é que esta poderia alterar o diagnóstico/condução nesta fase.

Caso se tratasse mesmo de DC, com a introdução da dieta sem glúten a repetição da biópsia do intestino delgado demonstraria uma mucosa normal. Por outro lado, se tivesse havido erro no diagnóstico, uma vez que houve a resolução dos sintomas gastrointestinais, o diagnóstico diferencial mais provável seria uma enteropatia inflamatória que já terá resolvido, pelo que o resultado da biópsia seria normal. Entre os diagnósticos diferenciais possíveis, pode-se apontar um quadro infeccioso, DII ou enteropatia induzida por fármacos. O único resultado que poderá ter algum significado seria a manutenção das alterações na biópsia e, nesse caso, não restariam dúvidas de que o diagnóstico de DC estaria errado. Nessa situação, o passo seguinte seria uma investigação mais profunda de forma obter um diagnóstico correto e/ou identificar o *trigger* ou fator modificável que possa ser corrigido.

Estas entidades clínicas apresentam como característica associações a alguns haplótipos HLA como marcadores de suscetibilidade e prognóstico. No caso da DAL alguns autores reportaram uma associação ao HLA Cw7, B8, DR3 e DR2 à variante DAL da infância, e em menor frequência a HLA DR1 ou 4.⁽²⁾ Outros autores, associam o HLA B8, DR3 e DQ2 em homozigotia a um início mais precoce.⁽³⁾ Por outro lado, no caso da DC a suscetibilidade genética para a DC é conferida principalmente pelos haplótipos DQ2 (90%) e DQ8 (5-10%).⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾ Desta forma, parece haver em comum o haplótipo HLA DQ2, também identificado no estudo HLA deste caso, o que poderá significar a importância dos fatores genéticos na possível associação destas duas patologias, suas manifestações clínicas e história natural da doença. Mesmo em doentes não celíacos a proporção de indivíduos com HLA DQ2/8 positivo é maior naqueles com doença hepática e gastrointestinal alta e menor no caso de síndrome de intestino irritável (SII) e DII, comparando com a população em geral.⁽³⁰⁾

Relativamente ao prognóstico, como já foi discutido, a DAL da infância é uma condição benigna e autolimitada, com uma duração média de 3,9 anos, com um intervalo de 2,1 a 7,9 anos. Neste caso, a doença já tem uma duração de aproximadamente 9 anos, o que poderá indicar uma variante mais agressiva. A doença tende a aumentar e diminuir de severidade, pelo que também fica em dúvida se esta melhoria após a introdução da sulfapiradina represente apenas uma fase de melhoria da doença.⁽³¹⁾

As lesões cutâneas após a cicatrização resolvem por completo. Pelo contrário, as lesões nas mucosas cursam geralmente com maior morbidade, pois podem formar mais frequentemente cicatrizes e levar a dano dentário secundário. Neste caso, apesar de haver envolvimento das mucosas, geralmente apresenta-se apenas como gengivite, sem grandes lesões ulceradas. A dermatose ocular pode levar à cegueira, contudo o acompanhamento clínico periódico evita complicações *major*.⁽³²⁾

O prognóstico pode, no entanto, ser influenciado por outras condições concomitantes. Caso haja um estímulo persistente ainda não identificado, poderá haver a uma manutenção do quadro clínico e atrasar a remissão da doença.

O prognóstico dos doentes com DC é bom, pelo que cerca de 90% vão ter uma resolução completa com uma dieta isenta de glúten. Para os restantes 10% com sintomas persistentes, a maioria dos casos é atribuída à contínua exposição ao glúten, intolerância à lactose e SII. Menos de 1% desenvolve DC refratária.⁽³³⁾ Este caso parece enquadrar-se no grupo dos 90% que resolve com a dieta isenta de glúten, contudo o tratamento da doença refratária passa por corticoesteróides e outros imunossupressores, fármacos que têm vindo a ser usados para o controlo da DAL.⁽³⁴⁾ Desta forma, existe também a possibilidade de DC refratária mascarada pela farmacoterapia instituída.

CONCLUSÃO

No presente caso clínico, há evidência da presença das duas entidades, DAL e DC. Ambas são classificadas como doenças associadas a autoimunidade e, como tal, podem manifestar-se de forma variável, pelo que o seu diagnóstico não é sempre óbvio. Para além disso, tal como em todo o espectro das doenças autoimunes, apresentam-se frequentemente associadas a inúmeras condições clínicas, com manifestações que podem envolver diversos aparelhos e sistemas. No entanto, a associação a outras entidades clínicas não está ainda completamente estabelecida ou compreendida. Entretanto, é sempre importante enfatizar o termo “associação” em vez de “causalidade”.

Neste caso, o diagnóstico de DAL foi realizado a partir de achados clínicos, histopatológicos e imunológicos. Por outro lado, o diagnóstico de DC seronegativa foi estabelecido após uma histologia sugestiva e pela aparente melhoria dos sintomas gastrointestinais após a instituição da dieta isenta de glúten. Caso houvesse uma associação entre as duas, esta modificação na dieta deveria levar a uma melhoria das exacerbações das lesões cutâneas, o que não se verificou. Para além disso, neste caso existem demasiadas variáveis a ter em conta - utilização de múltiplos fármacos, incluindo imunossuppressores, variante refratária e exuberante da DAL e seronegatividade da DC.

Os estudos clínicos até ao momento são praticamente inexistentes e os casos reportados da associação são muito poucos; além disso, geralmente o diagnóstico de DC não é totalmente confiável. Nos casos descritos na literatura em que havia a suspeita da associação destas patologias, ou a biópsia de intestino delgado não foi realizada ou não foi totalmente consistente com o diagnóstico de DC. Assim, não é possível estabelecer com segurança que o tratamento de uma entidade evite ou controle da outra.

Este caso leva-nos a pensar em duas problemáticas que devem servir de enfoque em futuras investigações. Em primeiro lugar, estamos perante um caso de DAL refratário aos vários tratamentos farmacológicos, sempre com resposta apenas parcial e com exacerbações frequentes e graves. Nesse sentido, torna-se óbvia a necessidade de mais estudos para estabelecer as melhores linhas de tratamento, bem como as melhores estratégias terapêuticas em casos refratários, não só para o controlo dos sintomas, como também para evitar as exacerbações da doença. Em segundo lugar, é de extrema importância compreender o espectro heterogéneo desta doença, bem como as possíveis associações a outras entidades, cujo atraso no diagnóstico pode ter consequências nefastas. Desta forma, a confirmação/exclusão da associação de DAL e DC será importante de forma a alertar os clínicos da necessidade da sua pesquisa em casos suspeitos, nomeadamente através dos critérios clínicos já estabelecidos e realização de exames complementares de diagnóstico.

Concluindo, a etiologia destas doenças é ainda desconhecida, havendo fatores ambientais, imunológicos e genéticos que parecem contribuir. O glúten é o fator ambiental *major* na fisiopatologia da DC, fazendo parte dos critérios de diagnóstico. Já os componentes imunológicos são também críticos, dado o envolvimento das respostas imunes inata e adaptativa na base fisiopatológica da doença. Por fim, relativamente aos fatores genéticos, parece haver a contribuição de alelos HLA específicos. Nomeadamente no caso da DC, a ausência da expressão de DQ2/DQ8 é praticamente exclusiva da possibilidade de diagnóstico dessa doença. Assim, no futuro deverá estabelecer-se melhor o papel destes alelos, podendo levar a alterações na abordagem destes doentes ao associar-se a formas mais ou menos graves da doença, maior prevalência de outras entidades clínicas, bem como para futuras decisões terapêuticas.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Guilhermina Veloso por toda a disponibilidade e conselhos dados para a elaboração deste trabalho, que tão úteis me foram.

A toda a minha família, por sempre me incentivar a dar o melhor de mim e por me apoiar em todo o meu percurso académico. Aos meus pais, irmãos e avós, por estarem sempre presentes e por me apoiarem incondicionalmente.

Aos meus colegas e, acima de tudo, amigos por me ajudarem a ultrapassar todos os obstáculos, dando-me ânimo e fazendo-me sempre acreditar nas minhas capacidades e valores.

A este *mui nobre* Instituto de Ciência Biomédicas de Abel Salazar que, para além de instituição de ensino, se tornou uma segunda casa e me ensinou que há muito mais para além do conhecimento científico médico na arte da prática da medicina e por me fazer acreditar que a força do querer é mesmo a força motriz do concretizar de um sonho.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Rocha, F., Silva, A., Fonseca, P., Teixeira, P., Vieira, A., & Oliveira, JM (2004) Dermatose Bolhosa Crónica Linear por IgA: Apresentação de um Caso Clínico e Revisão de Literatura. *Acta Pediatr. Port.* Nº 5/6; Vol 35:521-524.
- [2] Fortuna, G. and Marinkovich, M. (2012). Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clinics in Dermatology*, 30(1), pp.38-50.
- [3] Patsatsi, A. (2013) Chronic Bullous Disease or Linear IgA Dermatitis of Childhood -Revisited. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*, 04(06).
- [4] Rodrigues, F., Rocha, G., Moreno, A., Tellechea, O. & Lemos, L. (2000). Dermatose IgA Linear — Caso Clínico. *Acta Pediatr. Port.*; Nº 2; Vol. 31: 173-5.
- [5] Guide, S. and Marinkovich, M. (2001). Linear IgA bullous dermatosis. *Clinics in Dermatology*, 19(6), pp.719-727.
- [6] Vargas, T., Fialho, M., Santos, L., Rodrigues, P., Vargas, A. and Sousa, M. (2013). Linear IgA dermatosis associated with ulcerative colitis: complete and sustained remission after total colectomy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 88(4), pp.600-603.
- [7] Högborg, L., Sokolski, J. and Stenhammar, L. (2004). Chronic Bullous Dermatitis of Childhood Associated with Coeliac Disease in a 6-year-old Boy. *Acta Dermato-Venereologica*, 84(2), pp.158-159.
- [8] Megiorni, F. and Pizzuti, A. (2012). HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of Biomedical Science*, 19(1), p.88.
- [9] Fasano, A. and Catassi, C. (2001). Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology*, 120(3), pp.636-651.
- [10] Cecilio, L. & Bonatto, M. (2015). The Prevalence Of HLA DQ2 And DQ8 In Patients With Celiac Disease, In Family And In General Population. *ABCD. Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 28(3), 183-185.
- [11] Harris, L., Park, J., Vologgi, L. and Lam-Himlin, D. (2012). Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal Endoscopy*, 76(3), pp.625-640.
- [12] Farrell, R. and Kelly, C. (2002). Celiac Sprue. *New England Journal of Medicine*, 346(3), pp.180-188.
- [13] Mocan, O. and Dumitraşcu, D. (2016). The Broad Spectrum of Celiac Disease and Gluten Sensitive Enteropathy. *Clujul Medical*, 89(3), p.335.
- [14] Pedro, N., Lopes, S., Szantho, A., Costa, A., & Moura, JJ. (2008). Doença Celíaca: revisão de conceitos e novos desenvolvimentos. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, Med Intern.* 2009;16(1):62-8.

- [15] Alajlan A, Al-Khawajah M et al. Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with flucloxacillin. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(4):652-6
- [16] Cooper, S., Powell, J. and Wojnarowska, F. (2002). Linear IgA disease: successful treatment with erythromycin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 27(8), pp.677-679.
- [17] Tay YK, Ang P. (2000) Treatment of linear IgA bullous dermatosis of childhood with colchicine: in reply. *Pediatric Dermatology*, 17(2), pp.157-158.
- [18] Ang, P. and Tay, Y. (1999). Treatment of Linear IgA Bullous Dermatoses of Childhood with Colchicine. *Pediatric Dermatology*, 16(1), pp.50-52.
- [19] Wojnarowska, F., Kirtschig, G. and Khumalo, N. (2001). Treatment of subepidermal immunobullous diseases. *Clinics in Dermatology*, 19(6), pp.768-777.
- [20] Marzano, A., Ramoni, S., Spinelli, D., Alessi, E. and Berti, E. (2008). Refractory linear IgA bullous dermatosis successfully treated with mycophenolate sodium. *Journal of Dermatological Treatment*, 19(6), pp.364-367.
- [21] Farley-Li, J. (2003). Treatment of Linear IgA Bullous Dermatoses of Childhood With Mycophenolate Mofetil. *Archives of Dermatology*, 139(9), p.1121.
- [22] Farrant, P., Darley, C. and Carmichael, A. (2008). Is Erythromycin an Effective Treatment for Chronic Bullous Disease of Childhood? A National Survey of Members of the British Society for Paediatric Dermatology. *Pediatric Dermatology*, 25(4), pp.479-482.
- [23] Jolles, S. (2001). A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26(2), pp.127-131.
- [24] Wetter, D., Davis, M., Yiannias, J., Gibson, L., Dahl, M., El-Azhary, R., Bruce, A., Lookingbill, D., Ahmed, I., Schroeter, A. and Pittelkow, M. (2005). Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Skin Disease Other Than Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Review of Mayo Clinic Experience. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(1), pp.41-47.
- [25] Galy, J. (2006) Enfermedad ampollosa por IgA lineal - Enfermedades ampollosas no hereditarias, *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría – Dermatología*, p.25-27.
- [26] Lings, K. and Bygum, A. (2015). Linear IgA Bullous Dermatoses: A Retrospective Study of 23 Patients in Denmark. *Acta Dermato Venereologica*, 95(4), pp.466-471.
- [27] Pellicer, Z., Santiago, J.M., Rodriguez, A., Alonso, V., Antón and R., Bosca, M.M. (2012) Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 25(1): 21-36
- [28] Shipman, A., Reddy, H. and Wojnarowska, F. (2012). Association between the subepidermal autoimmune blistering diseases linear IgA disease and the pemphigoid group

and inflammatory bowel disease: two case reports and literature review. *Clinical and Experimental Dermatology*, 37(5), pp.461-468.

[29] Antiga, E., Caproni, M. and Fabbri, P. (2013). Linear Immunoglobulin A Bullous Dermatitis: Need for an Agreement on Diagnostic Criteria. *Dermatology*, 226(4), pp.329-332.

[30] DiGiacomo, D. (2013). Human leukocyte antigenDQ2/8prevalence in non-celiac patients with gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, Apr 28; 19(16), p.2507-2513.

[31] Chanal, J., Ingen-Housz-Oro, S., Ortonne, N., et al. (2013). Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *British Journal of Dermatology*, 169(5), pp.1041-1048.

[32] Wojnarowska, F., Marsden, R., Bhogal, B. and Black, M. (1988). Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19(5), pp.792-805.

[33] Leffler, D., Dennis, M., Hyett, B., Kelly, E., Schuppan, D. and Kelly, C. (2007). Etiologies and Predictors of Diagnosis in Nonresponsive Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), pp.445-450.

[34] Rubio-Tapia, A. and Murray, J. (2010). Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut*, 59(4), pp.547-557.

[35] Antiga, E., Torchia, D., Caproni, M. and Fabbri, P. (2009). Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Expert Review of Dermatology*, 4(5), pp.495-508.

[36] Egan, CA, Zone, JJ. (1999). Linear IgA bullous dermatosis. *International Journal of Dermatology*, 38(11), pp.818-827.

[37] Cauza, K., Hinterhuber, G., Sterniczky, B., Brugger, K., Pieczkowski, F., Karlhofer, F., Wolff, K. and Foedinger, D. (2004). Unusual clinical manifestation of linear IgA dermatosis: A report of two cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51(2), pp.112-117.